

Gyermekkori thromboemboliák klinikuma és kezelése

Dr. Kardos Mária

Mohács Város Kórháza, Gyermekosztály

A thromboemboliás megbetegedések csecsemő- és gyermekkorban viszonylag ritkán fordulnak elő. Szemben a felnőttkori megbetegedésekkel, kevésbé tanulmányozottak, gyakoriságukat és okukat illetően nem csak a hazai adatok hiányosak, de nemzetközi, prospektív tanulmányok adatai is csak a közelmúltból állnak rendelkezésünkre.

Így kanadai szerzők (Andrew és mtsai) a mélyvénás thrombosisok és pulmonalis emboliák incidenciáját a teljes kanadai gyermek populációban 0,07/10000/évnek jelzik.

Ugyanakkor az újszülöttkori tünetekkel is járó mélyvénás thrombosisok incidenciája ennek háromszorosa (0,51/10.000 születés/év) (Schmidt, Novak, Göttl).

Gyermekkori akut lymphoid leukaemiához társuló thrombosisok jelentős morbiditási tényezőt képeznek, miután több mint 50%-ban a kimenetel fatális is lehet. Gyakoriságukat a különböző tanulmányok 1–37%-ban adják meg!

A *thrombophilia* (artériás vagy vénás thrombosis kialakulására való fokozott hajlam) alatt gyermekkorban is vagy a természetes anticoagulációs rendszerek zavarát, vagy az endogén trombinképződés átmeneti, vagy folyamatos fokozódását értjük. *Veleszületett* (genetikai, örökletes) és *szerzett tényezői* különíthetők el.

Fontos: Míg az öröklött tényezők egész életen át fennállnak, a szerzett tényezők többsége átmeneti lehet!

Veleszületett thrombophiliák

A thrombophilia veleszületett formáiban a véralvadás egyes faktorainak genetikusan meghatározott defektusa eredményezi a fokozott thrombosis hajlamot.

Veleszületett thrombophilia lehetősége merül fel, ha a családi kór-előzmény pozitív, a thromboembolia feltűnően fiatal életkorban jelentkezik, a kórtörténetben visszatérő thromboemboliás epizódok szerepelnek, ha a thrombosis szokatlan anatómiai lokalizációban, vagy multiplex jelleggel alakul ki. Erre utalhat a heparin rezisztencia (antithrombin hiány) cumarin necrosis (protein C, protein S hiány), neonatális purpura fulminans (homozigóta protein C, protein S hiány) is.

A gyermekkori örökletes thrombophiliák kóroki tényezői között – hasonlóan a felnőttkorihoz – ritka, de súlyos rizikófaktorok (antitrombin hiány vagy defektus, protein C hiány, protein S hiány, homozigóta FV G1691A Leiden mutáció, homozigóta prothrombin G20210A polymorphismus), enyhe, de gyakori rizikófaktorok (APC rezisztencia), heterozigóta FV G1691A Leiden mutáció, heterozigóta prothrombin G20210A polymorphismus, hyperhomocysteinaemia, emelkedett FVIII szint) és egyéb ritka okok (dysfibrinogenaemia plasminogén hiány, FXII deficit, heparinkofaktor II-deficit, fokozott thrombocyta aggregatio syndroma) különíthetők el.

Fontos: A veleszületett thrombophilia egyes rizikótényezői tehát nem azonos mértékben jelentenek veszélyeztetettséget!

Szerzett thrombophiliák

A thrombosisra, thromboemboliára hajlamosító szerzett rizikófaktorok újszülöttkorban, illetve a későbbiek során különböznek egymástól. Az újszülöttkori rizikótényezők részben az *anya megbetegedésével*, részben az *újszülött különböző patológiás állapotaival* függenek össze.

Az anyai okok között toxaemia, diabetes mellitus, autoimmun megbetegedések, HELLP szindróma a leggyakoribb és legjelentősebb.

Az újszülöttkori patológiás állapotok között a legfontosabb szerzett tényező a tartós intravascularis canül használat, de emellett jelentős a hypoxia, acidosis, hyperviszkozitás, hypovolaemia, hypotonia, koraszülöttség, dysmaturitás, infekció kóroki szerepe is.

Fontos hangsúlyozni, hogy az újszülöttkori vénás thrombosisok 80%-a katéter használat (CVC/ UVC) következménye.

Az akut tünetek leggyakrabban a duzzanat, fájdalom, elszíneződés, arc-fej duzzanat (v. cava superior syndr.) és légzészavarok képében nyilvánulnak meg.

A krónikus tüneteket (kollaterális vénás hálózat, katéter sepsis, chylothorax, chylopericardium, postthrombotikus szindróma) ismételt CVC elzáródás okozza, mely thrombolysist igényel

Az élet későbbi szakaszában, *csecsemő- és gyermekkorban*, a thrombosishoz vezető *okok* didaktikai szempontból 3 csoportba sorolhatók: 1. *betegséggel összefüggők*; 2. *terápiával összefüggők*, 3. *elsődleges véralvadási rendellenességek*.

Betegséggel összefüggő szerzett rizikófaktorok:

- Infekció, sepsis
- Dehidráció
- Trauma
- Leukaemiák, tumorok
- Nephrosis syndroma
- Autoimmun betegségek (SLE, JRA)
- Egyes congenitalis vitiumok

Terápiával összefüggő szerzett rizikófaktorok

- Endothel károsodás (tartós intravascularis katéter)
- Tartós immobilizáció
- Nagyműtétek
- L-Aszparaginaze és más kemoterápia
- Orális anticoncipiensek

Elsődleges véralvadási rendellenességek

- Anticoagulans proteinek szerzett defektusa
- Alvadási faktorok emelkedett szintje (II, VIII, IX, XI)
- Lupus anticoagulans és antiphospholipid antitest syndroma

Fontos: A csecsemő- és gyermekkori thromboemboliákat döntő többségben azonban a veleszületett tényezők mellett egyidejűleg jelenlévő egy vagy több szerzett kockázati faktor eredményezi.

Gyermeckori antithromboticus kezelés

A gyermeckori profilaktikus és terápiás antithromboticus kezelés különbözik a felnőttkori thromboemboliák kezelésétől. A terápia különbözőségét az újszülött- és gyermeckori véralvadási rendszer felnőttől eltérő működése és az antithromboticus terápiára adott válasz különbözősége határozza meg. A kezelés megválasztásánál a tünetek súlyosságát, az érintett ereket, illetve a terápia okozta potenciális vérzés rizikóját kell megítélni.

Az antithrombotikus kezelés két típusa a fibrinolytikus és anticoagulans terápia.

A *fibrinolytikus kezelés* (indokolt esetben) célja a *thrombus* gyors oldása és az érintett ischaemiás szervek perfúziójának helyreállítása. A

további *thrombosis és recidíva megakadályozása* az azonnali anticoagulans kezeléssel biztosítható.

Anticoagulans kezelés

1. Nem frakcionált heparin (UFH) terápia

A heparin alvadásgátló hatása a heparin molekulákban lévő pentasacharidon alapul, melynek révén a heparin az antitrombinhoz kapcsolódik. A heparin-antitrombin kapcsolódás következtében az antitrombin molekulában olyan szerkezeti változás következik be, mely jelentősen fokozza az antitrombin aktivitását és ezáltal a trombin inaktiválását.

A nem frakcionált heparin kezelést gyermekkorban több tényező befolyásolja:

- Gyorsabb heparin clearance
- Rövidebb féléletidő
- Relatívén nagyobb folyadéktérben való megoszlás
- Antitrombin koncentráció fiziológiásan alacsonyabb szintje

Mindezekből adódóan a heparin telítő és fenntartó dózisa gyermekekben magasabb a felnőttkorban alkalmazott dózisoknál.

Ennek megfelelően gyermekkorban az UFH terápia javasolt telítő dózisa: 75 U/kg i.v. 10 perc alatt. Ez a dózis a gyermekek 90%-ában már terápiás szintet eredményez. A telítő terápia után 1 év alatti gyermekben 28 U/kg/óra, míg 1 éven felüliek esetében 20 U/kg/óra dózisú fenntartó heparin kezelés javasolt. A heparin hatás ellenőrzésére, monitorizálására az APTI-mérést használjuk. Az APTI 1,5–2,5-szeresére való megnyújtása a kontroll (referencia) plazmához viszonyítva általában már biztosítja a terápiás szintet. A megkívánt anticoagulans hatás eléréséhez azonban szükségessé válhat a heparin terápia módosítása is az APTI-hez illesztett dózisban! Fontos, hogy APTI meghatározással a vérvétel a heparin telítő dózisának beadása után 4 órával, majd a fenntartó terápia után minden alkalommal az infúzió sebességének változtatása után 4 órával történjen! Az APTI megnyúlást mindig a referencia értékhez kell viszonyítani! Ügyelni kell arra, hogy a ráta a 1,5-szeres érték alá nem csökkenjen! Ha a heparin terápia hatástalan, gondoljunk antitrombin (AT) defektusra! Újszülöttek, koraszülöttek heparin kezelése során a fiziológiásan csökkent AT aktivitás miatt szükséges az AT pótlás (FFP).

A heparin terápia mellékhatásai:

A heparin terápia legismertebb mellékhatása a vérzés.

Vérzés esetén a heparin hatás felfüggesztése már a heparin infúzió megszüntetésével is elérhető, mivel a heparin clearance gyors. Túladagolás esetén, vagy ha gyors közömbösítésre van szükség, azonnali hatás érhető el protamin-szulfáttal, mely a heparinnal inaktív komplexet képez, melynek nincs anticoaguláns hatása. Az adandó protamin-szulfát dózisát a megelőző két órában alkalmazott heparin mennyisége határozza meg. A dózis kiszámításánál a támpont: 1 mg protamin-szulfáttal 1 mg (=100 NE) heparin semlegesíthető.

A heparin terápia másik fontos haematologiai mellékhatása a heparin-indukálta thrombocytopenia (HIT), melynek két formája különíthető el, az I-es típusú nem immunmechanizmuson alapul, míg a II-es típus immunmechanizmus eredménye, súlyos életveszélyes thrombosisok (HITT) kialakulását eredményezi, míg vérzéses szövődmény ritka. Ezek miatt a heparin adás során a thrombocytaszámot a kezelés előtt és a kezelés alatt is ellenőrizni kell. Ha HIT/HITT gyanúja merül fel, a heparin kezelést (UFH és LMWH) azonnal fel kell függeszteni (LMWH sem adható). Az antithromboticus kezelés rekombináns hirudin adásával folytatható.

2. Kis molekulatömegű heparin (LMWH)

Erős anti-Xa faktor és gyenge anti-IIa faktor aktivitással rendelkeznek. Alkalmazásuk csecsemő-, gyermekkorban sokkal előnyösebb, mint a standard heparinoké: s.c. adhatók, egyenletes a felszívódásuk, nem szükséges laboratóriumi monitorizálás, kivéve a thrombocytaszám ellenőrzése, kisebb vérzés, kockázat és HIT/HITT incidencia. Korai újszülött és fiatal csecsemőkben is adható. Egyaránt alkalmas rövid- és hosszú kezelésre.

Kis molekulatömegű heparinok alkalmazása gyermekkorban: Mind a profilaktikus, mind a terápiás dózisok életkorfüggők. Egy éves életkor alatt a terápiás és a profilaktikus dózis magasabb, mint egy éves életkor felett. A kezelés 12 óránként s.c. adandó.

Monitorizálás nem szükséges, de a thrombocytaszámot ugyanúgy ellenőrizni kell mint UFH adásakor!

1. táblázat. Kis molekulatömegű heparin (LMWH) kezelés és profilaxis gyermekkorban

	Életkor <12 hó	Életkor >12 hó-18 év
Terápiás dózis	170 antiXa NE kg 12 óránként	110 antiXa NE/kg 12 óránként
Profilaktikus dózis	75 antiXa NE/kg 12 óránként	55 antiXa NE/kg 12 óránként

Műtét esetén a beavatkozás előtt 4 órával javasolt a kis molekula-tömegű heparin adás. Azonosan az UFH kezeléssel, a LMWH hatás is felfüggeszthető protamin-szulfáttal az adást követő 3–4 órán belül. Míg UFH terápia során 1 mg protamin-szulfát 1 mg (100 NE) heparint közömbösít, addig a LMWH-ok neutralizálásához a számított értéknél 30%-kal több szükséges. A számított dózist 10 perc alatt lassan, intravénásan kell beadni.

3. Orális anticoagulans kezelés

Az orális anticoagulansok kumarin származékok, melyek hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a K-vitamin antagonistái. Orális anticoagulans kezelés céljára hazánkban az acenokumarolt (Syncumar), varfarin (Marfarin), phenprocumon (Marcumon) használható.

Az egyes származékok felezési idejükben különböznek egymástól: acenokumarol 8–12 óra, varfarin 35–45 óra, phenprocumon 100–200 óra.

A kumarinok fő hatásmechanizmusa, hogy gátolják a funkcionálisan aktív K-vitamin-dependens alvadásfaktorok (FII, FVII, FIX, FX) májban történő szintézisét. Hatásukat több tényező befolyásolja: újszülöttkori K-vitaminhiány a bifidusz flóra kialakulásáig, anyatej alacsony K vitamin tartalma, per os táplálás K vitamin tartalma, TPN, tumor ellenes kezelés, az életkorral változó véralvadási rendszer, az ellenőrzés nehézsége, egyes gyógyszerek:

2. táblázat. A kumarin terápiát befolyásoló gyógyszerek

Gyógyszer	Anticoagulans hatás változása
Disulfiram	Fokozódik
Aspirin	Fokozódik vagy változatlan
Amoxicillin/Erythromycin	Enyhén fokozódik
Cefaclor	Fokozódik
Carbamazepine	Csökken
Phenytoin	Csökken
Griseofulvin	Csökken
Phenobarbital	Csökken
Anabolikus szteroid	Fokozódik
Prednisone	Fokozódik
Trimethoprim-sulfamethoxazol	Fokozódik
Ranitidine	Fokozódik

Fontos: A kumarinok nem választódnak ki az anyatejbe! Kumarin kezelésben részesülő édesanya szoptathat!

Orális anticoagulans kezelés kivitelezése és ellenőrzése

A gyógyszer (acenokumarol =Syncumar) adását a heparin kezelés 1–2. napján, már bizonyított heparin hatás mellett el lehet kezdeni 0,05–0,1 mg/kg dózissal. A terápiás hatás ellenőrzésére (a felnőttel azonosan) az INR meghatározása szükséges. Elérendő cél az INR 2,0–3,0 közötti tartása.

Beszűkült májfunkció vagy Fontan műtét esetén mérlegelni kell a telítő dózis 0,05 mg/kg dózissra csökkentését és ilyenkor az egyszeri telítő dózis nem lehet több napi 2 mg-nál!

Szisztémás thrombolysis

Míg az anticoagulans kezelés célja a fibrin formáció további kialakulásának megelőzése addig a thrombolyticus kezelés a kialakult thrombus feloldását jelenti. Alapja a fibrinolyticus rendszer aktiválódása azáltal, hogy az endogén plazminogén plazminná alakul, mely aztán a trombin tovább hasítását végzi.

A gyermekkori antithromboticus kezelésben a thrombolyticus kezelés sohasem az első választandó módszer. Amennyiben mégis thrombolysis alkalmazása válik szükségessé, a thrombolyticus készítmények között az alábbi sorrendben javasolt a szerek megválasztása: 1. szöveti plazminogén aktivátor (tPA) 2. urokináz 3. streptokináz.

Fontos megjegyezni, hogy az újszülöttek plazminogén szintje alacsony, kb. 50%-a felnőttkori szinteknek. Ez azzal a következménnyel jár, hogy újszülöttkorban a thrombolysis hatékonysága rendkívül alacsony!

Amennyiben a plazminogén szint alacsony, vagy ha a szint meghatározása nem lehetséges, FFP adása szükséges!

A thrombolytikus kezelés gyermekgyógyászati alkalmazásával még mindig kevés a tapasztalat, így csak thrombolytikus terápiában jártas orvos alkalmazhatja megfelelő monitorizálási feltételekkel ellátott intézetekben.

Az anticoagulans kezelés időtartama

- Nincs egyértelmű ajánlás
- Figyelembe kell venni: risk/ benefit arányt
- *Mindig egyéni megítélést igényel!*
- Konzultáció thrombosis kezelésben jártas szakemberrel.

(Chest 2004. 126: 6455-6875)

Felhasznált irodalom

1. Blood Cells, Molecules, and Diseases (2000) 26(5) Oct. 540-560
2. Cancer. 2003 Jan 15; 97 (2):508-16; Mitchell LG
3. Thromb Haemost. 2003 Aug; 90 (2):235-44
4. J Thromb Haemost. 2003. jul; 1(7):1443-55
5. Chest 2004. 126: 6455-6875
6. Blood 2006. Oct. 1.; 108 (7) 2216-22
7. Thrombosis és vérzékenység szerk.: Boda Zoltán, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest 2006.